

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

25. 6. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 6月26日

出願番号  
Application Number: 特願2003-181930  
[ST. 10/C]: [JP2003-181930]

出願人  
Applicant(s): 大正製薬株式会社

RECEIVED  
12 AUG 2004  
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月29日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川

洋

【書類名】 特許願  
【整理番号】 00SS-P3502  
【あて先】 特許庁長官殿  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内  
【氏名】 安原 明登  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内  
【氏名】 坂上 一成  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内  
【氏名】 太田 裕之  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内  
【氏名】 中里 篤郎  
【特許出願人】  
【識別番号】 000002819  
【氏名又は名称】 大正製薬株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100115406  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 佐鳥 宗一  
【電話番号】 03-3985-1147  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100122437  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 大宅 一宏

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0217520

【包括委任状番号】 0217879

【包括委任状番号】 9703058

【ブルーフの要否】 要

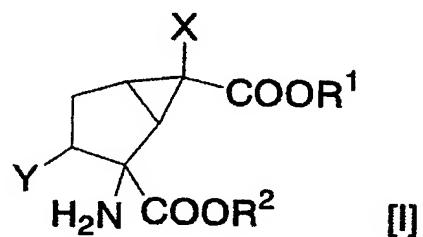
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式[I]

【化1】

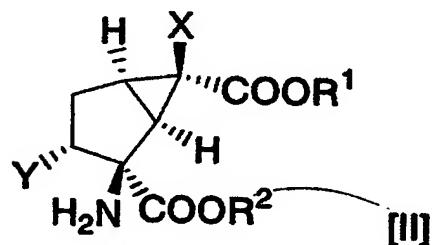


[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基、アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、又は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の何れか一方が水素原子のとき、他方がC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基、アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基を示す。Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、-OCH<sub>3</sub>R<sup>4</sup>、-SR<sup>3</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>、-SCH<sub>3</sub>R<sup>4</sup>、-S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-N(CH<sub>3</sub>R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-NHCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、又は-OCOR<sup>5</sup>を示す(式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェ

ノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub>～10アルキル基、C<sub>1</sub>～10アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1</sub>～10アルキル基、C<sub>1</sub>～10アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。)。]で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項2】 下記式 [II]

【化2】



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、C<sub>1</sub>～10アルキル基、C<sub>2</sub>～10アルケニル基、C<sub>2</sub>～10アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1</sub>～10アルキル基、ヒドロキシC<sub>2</sub>～10アルキル基、ハロゲン化C<sub>1</sub>～10アルキル基、アジドC<sub>1</sub>～10アルキル基、アミノC<sub>2</sub>～10アルキル基、C<sub>1</sub>～10アルコキシC<sub>1</sub>～10アルキル基、C<sub>1</sub>～10アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>～10アルキル基を示し、又は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の何れか一方が水素原子のとき、他方がC<sub>1</sub>～10アルキル基、C<sub>2</sub>～10アルケニル基、C<sub>2</sub>～10アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1</sub>～10アルキル基、ヒドロキシC<sub>2</sub>～10アルキル基、ハロゲン化C<sub>1</sub>～10アルキル基、アジドC<sub>1</sub>～10アルキル基、アミノC<sub>2</sub>～10アルキル基、C<sub>1</sub>～10アルコキシC<sub>1</sub>～10アルキル基、C<sub>1</sub>～10アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>～10アルキル基を示す。Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、-OCH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-SR<sup>3</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>、-SCH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NHCH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-N(CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-NHCO

$R^3$ 、又は $-OCOR^5$ を示す（式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。R<sup>5</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。）]で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項3】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子である請求項2記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項4】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xがフッ素原子である請求項2記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項5】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xがフッ素原子、Yが $-OCHR^3R^4$ である請求項2記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項6】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xがフッ素原子、Yが $-SCHR^3R^4$ である請求項2記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項7】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xがフッ素原子、Yが

—NHC<sub>2</sub>HR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>である請求項2記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項8】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xが水素原子、Yが—OCH<sub>2</sub>HR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>である請求項2記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項9】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xが水素原子、Yが—SCH<sub>2</sub>HR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>である請求項2記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項10】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xが水素原子、Yが—NHC<sub>2</sub>HR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>である請求項2記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項11】 請求項1～10のいずれか1項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬。

【請求項12】 グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬である請求項11記載の医薬。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬として有用な2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグに関する。更に詳しくは、統合失調症、不安及びその関連疾患、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有効な代謝活性型（メタボトロピック型）グルタミン酸

受容体 (mGluR) のサブグループIIに属するmGluR2/mGluR3のアンタゴニストとして作用する化合物である2-アミノービシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグに関する。

#### 【0002】

また、本発明は、mGluR2/mGluR3のアンタゴニストとして作用する化合物のプロドラッグが、経口活性を高め、親化合物の生体内暴露量を増大させることに関する。

#### 【0003】

##### 【従来の技術】

メタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理学的に3つのグループに分類される。この中で、グループII (mGluR2/mGluR3) は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸 (cAMP) のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する（非特許文献1参照）ことから、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する化合物は急性及び慢性の精神医学的疾患並びに神経学的疾患の治療又は予防に有効であると考えられ、2-アミノービシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に対して強い拮抗作用を有する化合物である。

#### 【0004】

##### 【非特許文献1】

Trends Pharmacol. Sci., 14, 13, 1993年

#### 【0005】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、経口活性の高いグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供することである。

#### 【0006】

## 【課題を解決するための手段】

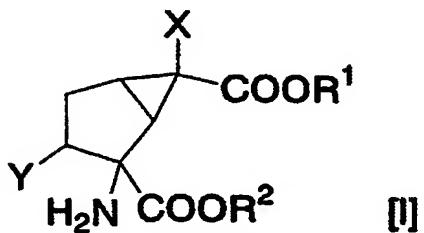
本発明者らは2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体について鋭意検討した結果、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグを、親化合物を被験薬とする動物実験を通して、この種のプロドラッグが親化合物の生体内暴露量を高めることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

かかる本発明は、式[I]

【0008】

【化3】



【0009】

[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基、アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、又は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の何れか一方が水素原子のとき、他方がC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基、アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基を示す。Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、-OCH<sub>3</sub>R<sup>4</sup>、-SR<sup>3</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>、-SCH<sub>3</sub>R<sup>4</sup>、

—S (O) <sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-N (CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-NHCO  
R<sup>3</sup>、又は-OCOR<sup>5</sup>を示す(式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、水素原子  
、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個  
のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、  
フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、  
フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェ  
ノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示  
す。R<sup>5</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルケニル基、フェニル基、ナフチル基  
、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロ  
ゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロ  
メチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ  
基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェ  
ニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。)。]で表される2-アミノビシ  
クロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬  
上許容される塩又はその水和物である。

### 【0010】

本発明において使用される用語が以下に定義される。

### 【0011】

C<sub>1-10</sub>アルキル基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状、炭素原子を3～  
10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状アルキル基を示す  
。直鎖状アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチ  
ル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基  
が挙げられる。分岐鎖状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、イソブ  
チル基、1-メチルプロピル基、t-ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチ  
ルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロ  
ピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-メ  
チルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペ  
ンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル  
基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチル

ブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、5-メチルヘキシル基、3-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、3, 4-ジメチルペンチル基、1, 2, 3-トリメチルブチル基、1-イソプロピルブチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、5-メチルヘプチル基、4-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2, 5-ジメチルヘキシル基、4, 5-ジメチルヘキシル基、2-エチル-3-メチルペンチル基、1, 2, 4-トリメチルペンチル基、2-メチル-1-イソプロピルブチル基、3-メチルオクチル基、2, 5-ジメチルヘプチル基、1-(1-メチルプロピル)-2-メチルブチル基、1, 4, 5-トリメチルヘキシル基、1, 2, 3, 4-テトラメチルペンチル基、6-メチルノニル基、5-エチル-2-メチルヘプチル基、2, 3-ジメチル-1-(1-メチルプロピル)ブチル基、シクロプロピルメチル基、2-(シクロプロピル)エチル基、3-(シクロブチル)ペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられる。環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

### 【0012】

C<sub>2-10</sub>アルケニル基とは、少なくとも1個の二重結合を有する、炭素原子を2～10個有する直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は、炭素原子を5～10個有する環状アルケニル基を示し、例えば、ビニル基、アリル基、3-ブテニル基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基、6-ヘプテニル基、7-オクテニル基、8-ノネニル基、9-デセニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、2-ペンテニル基、2-メチル-2-ヘキセニル基、2-シクロペンテニル基などが挙げられる。

### 【0013】

C<sub>2-10</sub>アルキニル基とは、少なくとも1個の三重結合を有する、炭素原子2～10個有する直鎖状又は炭素原子を4～10個有する分岐状のアルキニル基を示し、例えば、2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、5-ヘキ

シニル基、6-ヘプチニル基、7-オクチニル基、8-ノナイル基、9-デシニル基、3-ペニチニル基、4-メチル-2-ペニチニル基などが挙げられる。

1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基としては、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル基、2-フェニルエチル基、2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、1-メチル-2-フェニルペンチル基などが挙げられる。

#### 【0014】

ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1個のヒドロキシル基によって置換されたC<sub>2-10</sub>アルキル基を示し、例えば、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基、7-ヒドロキシヘプチル基、8-ヒドロキシオクチル基、9-ヒドキシノニル基、10-ヒドロキシデシル基、2-ヒドロキシプロピル基、2、3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基などが挙げられる。

#### 【0015】

ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1つ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子によって置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、例えば2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、2-ヨードエチル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、3-ヨードプロピル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4-ヨードブチル基、5-クロロペンチル基、6-クロロヘキシル基、7-クロロヘプチル基、8-クロロオクチル基、9-クロロノニル基、10-クロロデシル基、2-クロロプロピル基、2-クロロブチル基、2、4-ジクロロブチル基、2-クロロ-3-メチルブチル基などが挙げられる。

#### 【0016】

アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1つ以上のアジド基によって置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、例えば2-アジドエチル基、3-アジドプロピル基、4-アジドブチル基、5-アジドペンチル基、6-アジドヘキシル基、7-アジドヘプチル基、8-アジドオクチル基、9-アジドノニル基、10-アジド

デシル基、2-アジドプロピル基、2-アジドブチル基、2-アジド-3-メチルブチル基などが挙げられる。

### 【0017】

アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1個のアミノ基で置換されたC<sub>2-10</sub>アルキル基を示し、例えば、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、6-アミノヘキシル基、7-アミノヘプチル基、8-アミノオクチル基、9-アミノノニル基、10-アミノデシル基、4-アミノブチル基、2, 4-ジアミノブチル基などが挙げられる。

### 【0018】

C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基とは、炭素数1～10個の直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状のアルコキシ基によって置換された炭素数1～10個のアルキル基を示し、例えば、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-プロポキシエチル基、2-イソプロポキシエチル基、2-ブトキシエチル基、2-イソブトキシエチル基、2-t-ブトキシエチル基、2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキセニルオキシエチル基、3-エトキシプロピル基、4-エトキシブチル基、4-エトキシ-3-メトキシブチル基、4-エトキシ-3-メチルペンチル基などが挙げられる。

### 【0019】

C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基とは、炭素数1～10個の直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状のアルコキシカルボニル基によって置換された炭素数1～10個のアルキル基を示し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロピルオキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブチルトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、t-ブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、3-(エトキシカルボニル)プロピル基、4-(エトキシカルボニル)ブチル基、4-(エトキシカルボニル)ペンチル基、4-(エトキシカルボニル)-3-メチルペンチル基などが挙げられる。

## 【0020】

1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基とは、少なくとも1個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子で置換されたナフチル基を示し、例えば、1-フルオロー-2-ナフチル基、2-フルオロー-1-ナフチル基、1-クロロー-2-ナフチル基、2-クロロー-1-ナフチル基、1-ブロモ-2-ナフチル基、2-ブロモ-1-ナフチル基1-ヨード-2-ナフチル基、2-ヨード-1-ナフチル基、1, 3-ジフルオロー-2-ナフチル基などが挙げられる。

## 【0021】

複素芳香族基とは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子の内、少なくとも1つ以上の原子を含む単環の5員若しくは6員芳香環、または、これらの単環にベンゼン環が縮合しているか、若しくは、互いに縮合した双環性の芳香環を示す。例えば、フリル、ピロリル、チオフェニル、オキサゾイル、イソキサゾイル、イミダゾイル、ピラゾイル、チアゾイル、イゾチアゾイル、オキサジアゾイル、チアジアゾイル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、インダゾイル、ベンゾイソキサゾイル、ベンゾイソチアゾイル、ベンゾイミダゾイル、ベンゾオキサゾイル、ベンゾチアゾイル、ピリジジル、キノリニル、イソキノリニル、ピロダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニルなどが挙げられる。

## 【0022】

C<sub>1-10</sub>アルコキシ基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などが挙げられる。

## 【0023】

ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、環状C<sub>3-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、環状C<sub>3-10</sub>アルコキシ基

、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基又はフェノキシ基から選択される1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。例えば、1つの置換基で置換されたフェニル基としては、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-シクロプロピルフェニル基、3-シクロプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-シクロブチロキシフェニル基、3-シクロブチロキシフェニル基、2-シクロヘキシルオキシフェニル基、3-シクロヘキシルオキシフェニル基、4-シクロヘキシルオキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、2-ヒドロキシカルボニルフェニル基、3-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-ヒドロキシカルボニルフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基などが挙げられる。2つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジ

クロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジプロモフェニル基、2, 4-ジプロモフェニル基、2, 5-ジプロモフェニル基、2, 6-ジプロモフェニル基、3, 4-ジプロモフェニル基、3, 5-ジプロモフェニル基、2, 3-ジヨードフェニル基、2, 4-ジヨードフェニル基、2, 5-ジヨードフェニル基、2, 6-ジヨードフェニル基、3, 4-ジヨードフェニル基、3, 5-ジヨードフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-ブロモ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-3-フルオロフェニル基、4-ブロモ-3-クロロフェニル基、3-ブロモ-4-メチルフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、3-ブロモ-4-メトキシフェニル基、4-ブロモ-3-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-フェノキシフェニル基、4-クロロ-3-フェノキシフェニル基、3-クロロ-4-ニトロフェニル基、4-クロロ-3-ニトロフェニル基、4-ブロモ-3-ニトロフェニル基、3-アミノ-4-ブロモフェニル基、4-アミノ-3-ブロモフェニル基、3-ブロモ-4-ヒドロキシカルボニル基、4-ブロモ-3-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-フルオロ-3-ヒドロキシカルボニル基、3-フルオロ-4-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-フルオロ-3-ヒドロキシカルボニル基、3-シアノ-4-フルオロフェニル基、3-シアノ-4-メチルフェニル基、3-シアノ-4-メチルフェニル基、3-シアノ-4-メトキシフェニル基、4-シアノ-3-メトキシフェニル基などが挙げられる。3つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-メトキシフェニル基、又は3, 5-ジブロモ-4-メトキシフェニル基などが挙げられる。4つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2, 5-ジブロモ-3, 4-ジメトキシ

フェニル基、3, 4-ジプロモ-2, 4-ジメトキシフェニル基などが挙げられる。5つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基などが挙げられる。

#### 【0024】

また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば、硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマール酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などである。

#### 【0025】

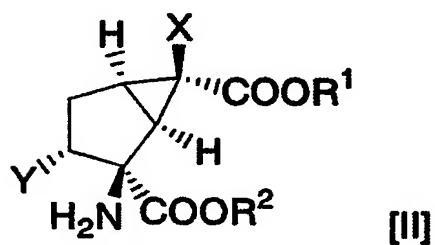
式 [I] で表される化合物のビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン環上には5つの不斉炭素原子が存在する。

#### 【0026】

本発明の好ましい立体は、式 [II] で表される絶対構造を有する光学活性体であるが、そのエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物として存在しうる。すなわち、本発明の化合物は次の式 [II] で表される化合物の光学活性体、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物を全て含むものである。

#### 【0027】

#### 【化4】



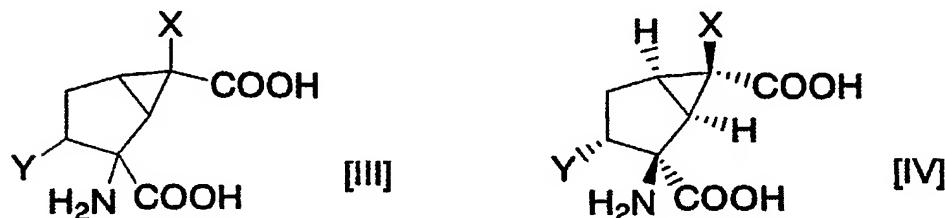
#### 【0028】

本発明化合物である式 [I] 及び [II] は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、生体内で酵素的に又は化学的に加

水分解を受け、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に対して強い拮抗作用を有する化合物である式 [III] 及び [IV] で表される化合物へとそれぞれ変換される。従って、本発明化合物は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する薬物としての機能を發揮する。

[0029]

【化5】



[0 0 3 0]

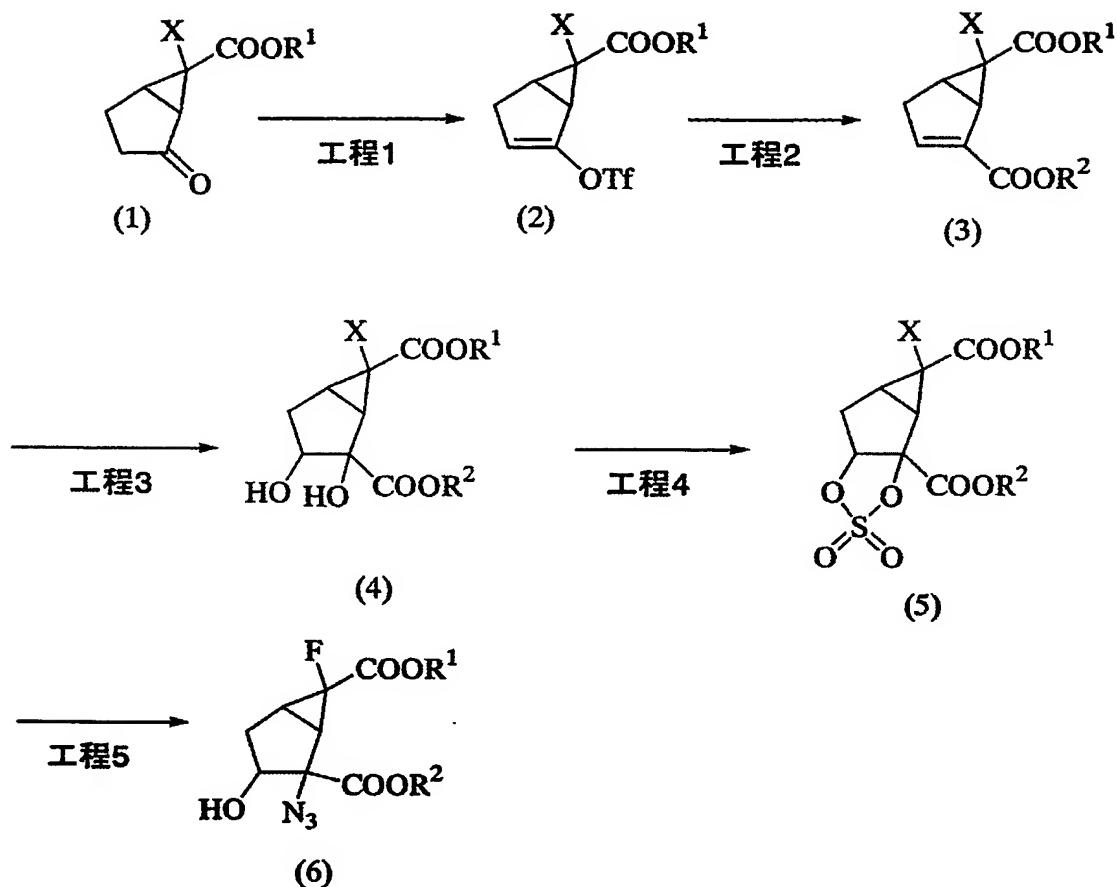
[式中、Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、-OCH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-SR<sup>3</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>、-SCH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NHCH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-N(CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-NHCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、又は-OOC<sub>2</sub>R<sup>5</sup>を示す(式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1~7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1~5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。R<sup>5</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1~7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1~5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。)。]で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

[0031]

まず、本発明化合物〔I〕を合成するために必要な合成中間体でもある化合物(9)、(16)、(24)、(27)、(30)及び(33)は、下記のよう  
に製造することができる。(以下の反応式中、X、Y、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>  
及びR<sup>5</sup>は前記と同義である。R<sup>6</sup>は、メシリル基、フェニルスルホニル基、トシリ  
ル基、トリフルオロメチルスルホニル基などのアリール及びアルキルスルホニル基  
、ベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基を示す。R<sup>7</sup>は、メトキシカルボニル  
基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボ  
ニル基などのアルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、p-フェニルベンゾイル  
基、(ピリジン-2-イル)カルボニル基などのアシル基、アリール基、ベンジ  
ル基、p-メトキシベンジル基、ジ(p-メトキシフェニル)メチル基などのアル  
キル基、5,5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル基などのアル  
ケニル基、ベンゼンスルフェニル基、2,4-ジニトロスルフェニル基などのス  
ルフェニル基、ベンジルスルフォニル基、ジフェニルfosフィニル基やジアル  
キルfosフォリル基等のアミノ基の保護基を示す。A<sup>1</sup>は、式R<sup>3</sup>又は式C H R  
<sup>3</sup>R<sup>4</sup>を示す。A<sup>2</sup>は、式R<sup>5</sup>又は式C H R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>を示す。Qは、式S R<sup>3</sup>、S (O)<sub>n</sub>  
R<sup>5</sup>、式S C H R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、又は式S (O)<sub>n</sub>C H R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>を示す。)。

【0032】

## 【化6】



## 【0033】

工程1：化合物(1)を不活性溶媒中、塩基の存在下、例えば、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホニル化剤と反応することにより、化合物(2)へと導くことができる。ここで、不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムヘキサメチルジシラ

ザン等の金属アミド類、ナリトウム メトキシド、カリウム *t*-ブトキシド等の金属アルコラート類を用いることができる。

#### 【0034】

工程2：化合物（2）を不活性溶媒中、遷移金属触媒存在下、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、一酸化炭素及びR<sup>2</sup>O Hと反応することによって化合物（3）へと導くことができる（*Tetrahedron Letters* 26, 1109(1985) 参照）。ここで遷移金属触媒とは、例えば0価のパラジウム試薬であり、例えば酢酸パラジウム(II)などの2価のパラジウムとトリフェニルホスフィン、2, 2' -ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1-ビナフチル(BINAP)などの配位子を用いて反応系内で調製することができる。また、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等の0価のパラジウム試薬を直接用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

#### 【0035】

工程3：化合物（3）を不活性溶媒中、例えば四酸化オスミウムなどを用いた一般的なジオール化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) やAD-mixを試薬とするSharplessの不斉シス-ジヒドロキシリ化反応(Sharpless AD) (*Tetrahedron Asymmetry* 4, 133(1993)、*J. Org. Chem.* 57, 2768(1992)、*J. Org. Chem.* 61, 2582(1996) 参照)などを用いてジオールへと酸化し、化合物（4）へ導くことができる。ここで、不活性溶媒とは、例えば*t*-ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

#### 【0036】

工程4：化合物(4)を例えれば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下あるいは非存在下、塩化チオニルと反応後、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、過酸化水素、オキソン、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウム等の一般的な酸化剤(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)にて酸化し、化合物(5)に導くことができる。

#### 【0037】

工程5：化合物(5)を例えれば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応した後、加水分解することによって化合物(6)に導くことができる(J. Am. Chem. Soc. 110, 7538(1988)参照)。

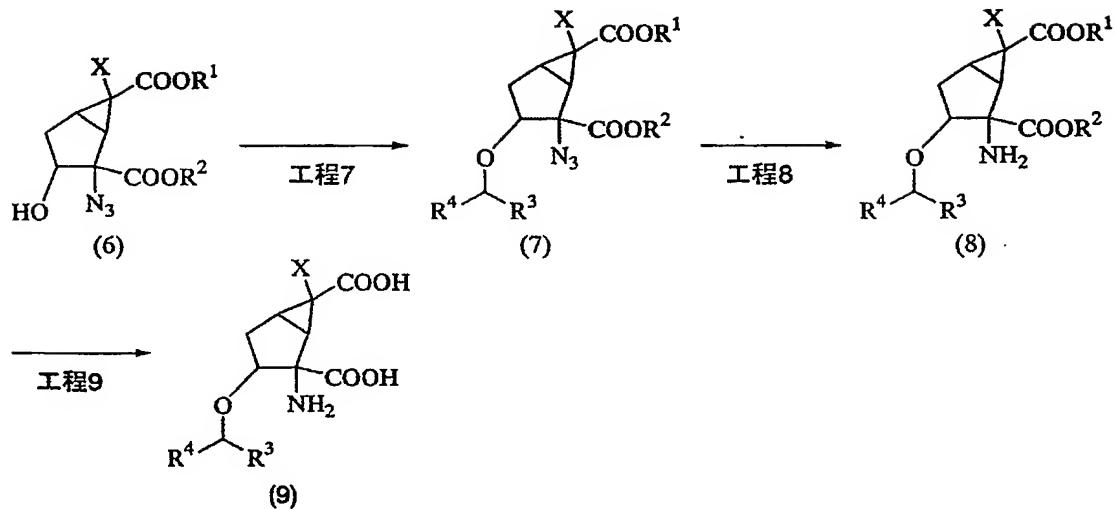
#### 【0038】

得られた化合物(6)は、式[III]中、Yが式 $OCH_3R^3R^4$ の場合は、下記工程7、8及び9によって、本発明化合物の合成中間体である化合物(9)に導くことができる。

#### 【0039】

## 【化7】

$X=H, F, Y=OCHR^3R^4$



## 【0040】

工程7：R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外である化合物（6）の水酸基を例えれば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、又は塩化水素等のブレンステッド酸触媒、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化スズ、又はトリメチルシリルートリフルオロメタンスルホネート等のルイス酸触媒の存在下、Zが、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基である式R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>CH<sub>2</sub>Zで表される化合物と反応することにより、化合物（7）に導くことができる（J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2247 (1985)、Synthesis, 568 (1987)参照）。ここで、Zは脱離基であり、例えは、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。

## 【0041】

さらに、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外である化合物（6）の水酸基を例えれば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホ

ルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、Zが、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基以外の式  $R^3R^4CHZ$  で表される化合物と反応することにより、化合物(7)に導くことができる。ここで、Zは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、トリルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。

#### 【0042】

工程8：化合物(7)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー(Staudinger)反応(Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応(A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照)によって化合物(8)に導くことができる。

#### 【0043】

工程9：R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外である化合物(8)の式  $COOR^1$  及び式

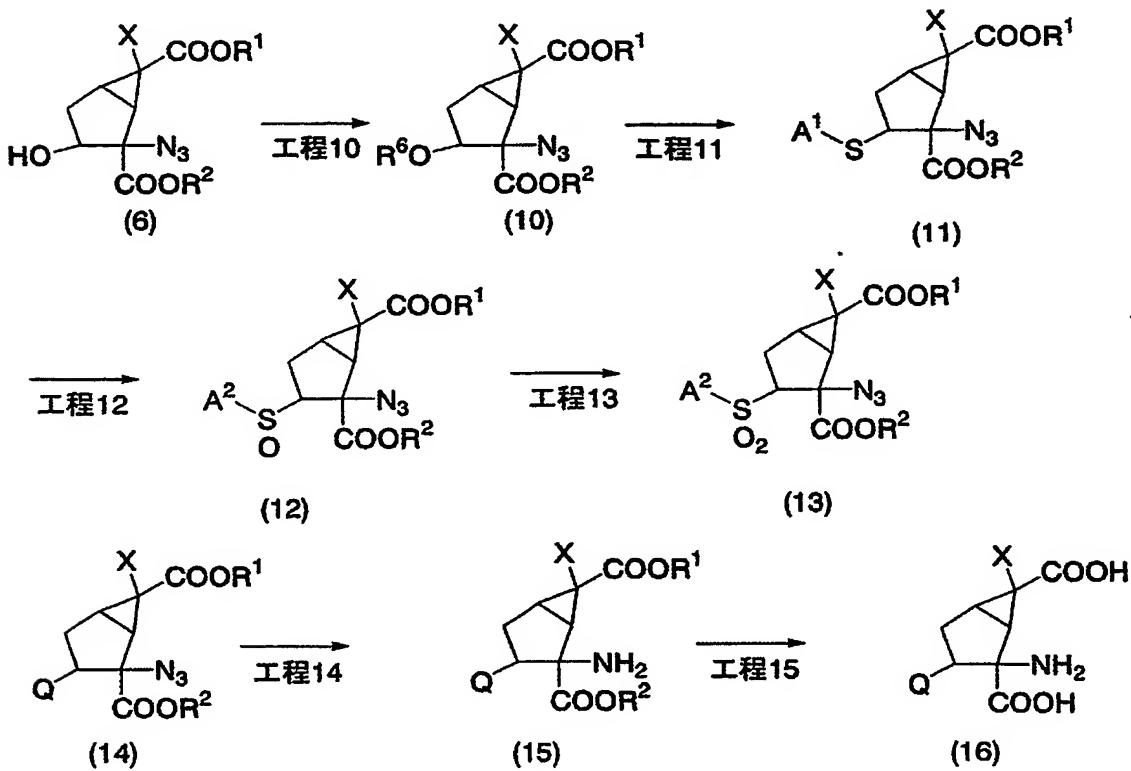
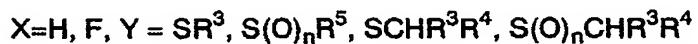
COOR<sup>2</sup>で示される部分を一般的な加水分解反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物の合成中間体である化合物 (9) 導くことができる。

## 【0044】

化合物 (6) は、式 [III] 中、Yが式SR<sup>3</sup>、式S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>、式SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、式S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>である場合は、下記に示す工程10、11、12、13、14及び15によって、本発明化合物の合成中間体である化合物 (16) に導くことができる。

## 【0045】

## 【化8】



## 【0046】

工程10：R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外である化合物 (6) の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラ

ン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム*t*-ブトキシド等の塩基の存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホニル化剤、または塩化メタンスルホン酸、塩化ベンゼンスルホン酸、塩化トルエンスルホン酸などのアルキル及びアリールスルホニル化剤との反応することにより、化合物(10)へと導くことができる。

#### 【0047】

工程11：化合物(10)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド又はN, N-ジメチルホルムアミド又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、ナトリウムエトキシド、カリウム*t*-ブチルキシド等の金属アルコラート類、ナトリウム、カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムと式A<sup>1</sup>SHで表されるメルカプタン類及びチオフェノール類から調製される式A<sup>1</sup>SNa、式A<sup>1</sup>SKなどで表される化合物と反応することによって化合物(11)へと導くことができる。

#### 【0048】

工程12：A<sup>1</sup>が水素原子ではない化合物(11)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、酢酸

、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば過ヨウ素酸ナトリウムや過酢酸などを用いた一般的なスルフィドのスルフォキシドへの酸化反応 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) を用いて化合物 (12) へと導くことができる。

### 【0049】

工程13：化合物 (12) 又はA<sup>1</sup>が水素原子ではない化合物 (11) は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などを用いた一般的なスルフィド又はスルフォキシドのスルフォンへの酸化反応 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) を用いて化合物 (13) へと導くことができる。又は、A<sup>1</sup>が水素原子ではない化合物 (11) から、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などの一般的な酸化剤 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) を用いて、酸化剤の等量数、反応時間、反応温度や溶媒などの反応条件を制御することで、化合物 (12) と化合物 (13) の混合物を得ることも可能である。

工程14：化合物 (14) は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985) 参照) 、エタノール、メタノール等のアルコール

類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応 (A. F. Abdel-Magi, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって化合物 (15) に導くことができる。

#### 【0050】

工程15：R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (15) の式COOR<sup>1</sup>及び式COOR<sup>2</sup>で示される部分を工程9と同様の手法にて加水分解することで、本発明化合物の合成中間体である化合物 (16) に導くことができる。

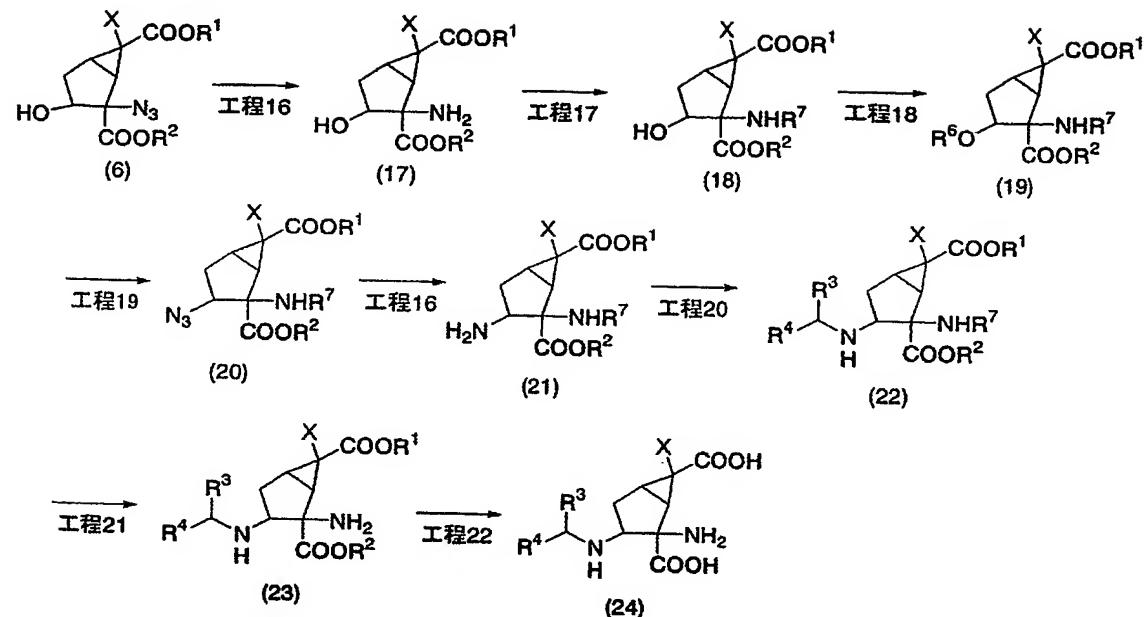
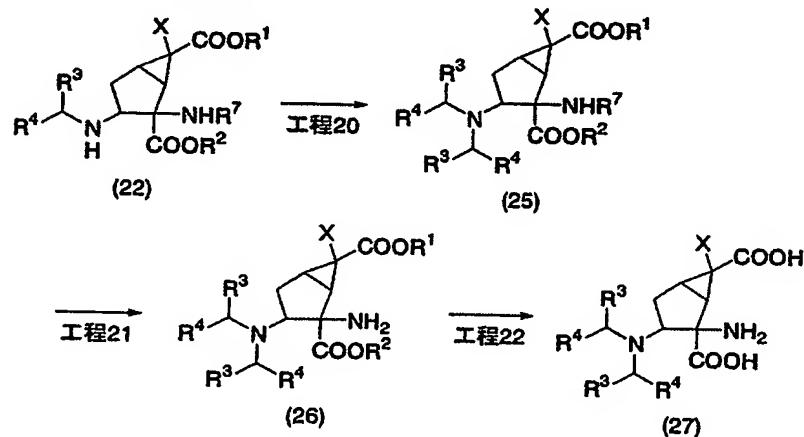
#### 【0051】

式 [III] 中、Yが式NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>又は式N(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>の場合は、合成中間体 (6) より、下記に示す工程16、17、18、19、20、21及び22によって、本発明化合物の合成中間体である化合物 (24) 及び (27) に導くことができる。

#### 【0052】



## 【化9】

 $X=H, F, Y=NHCHR^3R^4$  $X=H, F, Y=N(CHR^3R^4)_2$ 

## 【0053】

工程16：化合物（6）及び（20）は、工程14と同様の手法にてアジド基を還元することによって、それぞれ化合物（17）及び（21）に導くことができる。

## 【0054】

工程17：化合物（17）のアミノ基を、一般的なアミノ基の保護反応によって（T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照）化合物（18）に導くことができる。

## 【0055】

工程18：R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外である化合物（18）の水酸基を、工程10と同様の手法にてアルキル及びアリールスルホニル化することによって、化合物（19）に導くことができる。

## 【0056】

工程19：化合物（19）は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることによって化合物（20）に導くことができる。

## 【0057】

工程20：化合物（21）及び（22）の式N H<sub>2</sub>及び式R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>CH NHで示されるアミノ基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-（N, N-ジメチルアミノ）ピリジン、2, 6-ジ-t-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム-t-ブトキシド等の塩基の存在下または非存在下、式R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>CH Zで表される化合物と反応させることにより、それぞれ化合物（22）及び（25）に導くことができる。ここでZは脱離基であり、例えばハロゲン原子、トシリスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。さらに、化合物（21）及び（22）は、例えば、

ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノトリヒドロホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、式 $R^3COR^4$ で表される化合物と反応させるBorch反応 (A. F. Abdel-Magid et al., Tetrahedron Lett., 31, 5595 (1990) 参照) にて、還元的なアミノ化によりそれぞれ化合物 (22) および (25) へと導くことができる。

#### 【0058】

工程21：化合物 (22) 及び化合物 (25) のアミノ基の保護基 $R^7$ を一般的な脱保護反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にて脱保護しアミノ基へと変換し、それぞれ化合物 (23) 及び (26) に導くことができる。

#### 【0059】

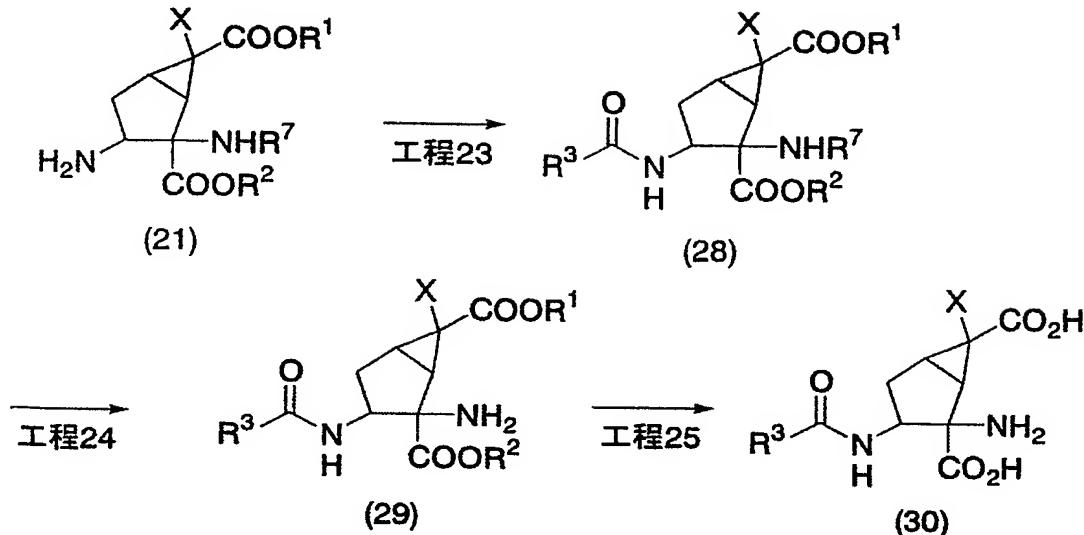
工程22： $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (23) 及び (26) の式 $COOR^1$ 及び $COOR^2$ で示される部分を工程9と同様の手法にて加水分解することで、本発明化合物の合成中間体である化合物 (24) 及び (27) に導くことができる。

#### 【0060】

式 [III] 中、Yが式 $NHCOR^3$ の場合は、化合物 (21) より、下記に示す工程23、24及び25によって、本発明化合物の合成中間体である化合物 (30) に導くことができる。

#### 【0061】

## 【化10】

 $Y = \text{NHCO}R^3$ 

## 【0062】

工程23：化合物（21）の3位のアミノ基を例えれば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式 $Z\text{COR}^5$ 又は式 $\text{R}^5\text{COOCOR}^5$ で表わされる化合物と反応させると化合物（28）に導くことができる。ここで、Zは脱離基であり、例えは、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。または、 $\text{R}^3$ が水素原子の場合は、一般的なホルミル化反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) によって、化合物（28）に導くことができる。

## 【0063】

工程24：化合物（28）は、工程21と同様の手法による式 $\text{NHR}^7$ の脱保護

反応にて、化合物（29）に導くことができる。

【0064】

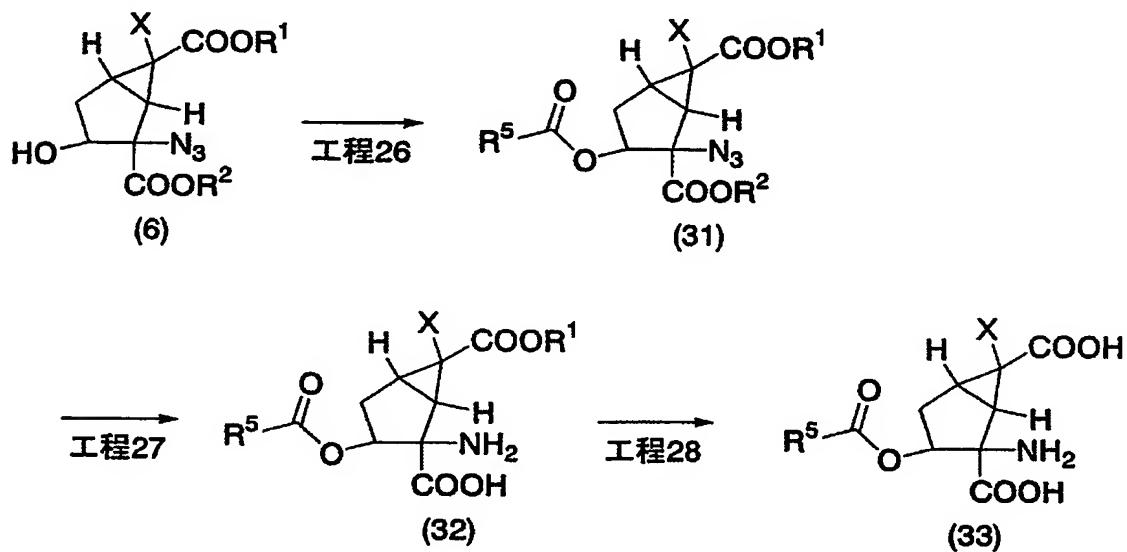
工程25：R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の少なくとも一方が水素原子以外の化合物（29）は、工程9と同様の手法によって式COOR<sup>1</sup>及び式COOR<sup>2</sup>の加水分解反応にて、本発明化合物の中間体である化合物（30）に導くことができる。

【0065】

式【III】中、Yが式OCOR<sup>5</sup>の場合は、R<sup>2</sup>がベンジル基である合成中間体（6）より、下記の工程26、27及び28によって、本発明化合物の合成中間体である（33）に導くことができる。

【0066】

【化11】



【0067】

工程26：R<sup>1</sup>が水素原子ではなく、R<sup>2</sup>がベンジル基である化合物（6）の水酸基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメ

チルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式 $ZCOR^5$ 又は式 $R^5COOCOR^5$ で表わされる化合物と反応させると化合物(31)に導くことができる。ここで、Zは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。

### 【0068】

工程27：化合物(31)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー(Staudinger)反応(Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照)によって得られるアミノ体を、さらに、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって還元的にベンジル基を脱保護し化合物(32)へ導くことができる。また、化合物(31)は、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって化合物(32)へ直接導くこともできる。

### 【0069】

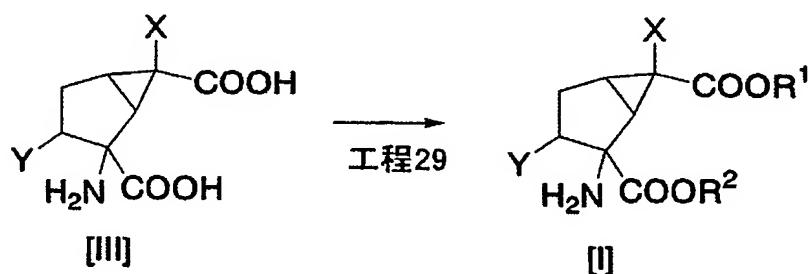
工程28：R<sup>1</sup>が水素原子以外の化合物(32)は、工程9と同様の手法によって、本発明化合物の合成中間体である化合物(33)に導くことができる。本発明化合物[I]は、得られた合成中間体[III]の2つのカルボン酸部のモノエステル化、又は、ジエステル化によって製造することができる。

[0 0 7 0]

化合物 [III] のカルボン酸部を下記に示す工程 29 によって、ジエステル化又はモノエステル化によって、本発明化合物である化合物 [I] へ導くことができる。

[0 0 7 1]

【化 1 2】



【0072】

工程 29：化合物 [III] のカルボン酸部を、一般的なエステル化反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にて、本発明化合物である化合物 [I] へ導くことができる。また、化合物 [II] の 6 位炭素上のカルボン酸部を、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒中、若しくは無溶媒で、硫酸、リン酸、塩酸などの鉄酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの有機酸、塩化チオニル、塩化ホスホリルなどの酸塩化物の存在下又は非存在下、式  $R^1OH$  で示されるアルコールと短時間または反応温度を制御し反応させることによって、選択的に  $R^2$  が水素原子である本発明化合物である化合物 [I] に導くことができる。また、トリエチルボランや銅 (II) 錯体などを用いた  $\alpha$  アミノ酸の保護法によって、2 位の炭素上の  $\alpha$  アミノ酸部を保護した後 (International Journal of Peptide & Protein Research, 37, 210 (1991); Synthesis, 119 (1990); Helv. Chem. Acta, 44, 159 (1961) 参照)、6 位炭素上のカルボン酸を一般的なエステル化反応 (T. W. Greene,

P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてエステル化し、さらに  $\alpha$  アミノ酸部の脱保護反応 (International Journal of Peptide & Protein Research, 37, 210 (1991); Synthesis, 119 (1990); Helv. Chem. Acta, 44, 159 (1961) 参照) にて、選択的に  $R^2$  が水素原子である化合物 [I] に導くことも可能である。また、 $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子以外の化合物 [I] の式  $\text{COOR}^1$  で示される部分を、短時間又は低温で、一般的な加水分解反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてカルボン酸へと変換することによって、選択的に  $R^1$  が水素原子である本発明化合物である化合物 [I] に導くことができる。さらに、 $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方がアジド  $C_{1-10}$  アルキル基である化合物 [I] は、対応するハロゲン化  $C_{1-10}$  アルキルである化合物 [I] を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることにより導くこともできる。さらに、 $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方がアミノ  $C_{2-10}$  アルキル基である化合物 [I] は、対応するアジド  $C_{1-10}$  アルキル基である化合物 [I] のアジド部分を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリプチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815 (1985) 参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジドの還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synth

esis" 参照) によって、還元することによっても導くことができる。

#### 【0073】

本発明化合物は1種又は2種以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び希釈剤と組み合わされて医薬的製剤とされうる。前記担体、賦形剤及び希釈剤としては、例えば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぶん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの各種油が挙げられる。

#### 【0074】

本発明化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される增量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬として調製される。

#### 【0075】

本発明の化合物は成人患者に対して0.01～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病的種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である。

#### 【0076】

以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0077】

(参考例1)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベン

ジルオキシ) -6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1)  $-63\text{--}54^{\circ}\text{C}$ に保ちながらヘキサメチルジシラザン 137 mL のテトラヒドロフラン 700 mL 溶液に、2. 66 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 245 mL を滴下し、1時間攪拌した。この溶液に (1R, 5R, 6R) -6-フルオロ-2-オキソービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸エチルエステル 101 g のテトラヒドロフラン 340 mL 溶液を  $-63^{\circ}\text{C}\text{--}52^{\circ}\text{C}$  に保ちながら滴下した。1時間後、N-フェニルービス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 213 g のテトラヒドロフラン 700 mL 溶液を、 $-63\text{--}45^{\circ}\text{C}$  で加えた。反応溶液を室温まで自然昇温させ、さらに 2. 5 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 3 回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 30 : 1 ~ 20 : 1 ~ 5 : 1) にて精製した。得られた (1R, 5R, 6R) -6-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシービシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-エン-6-カルボン酸エチルエステル 175 g を N, N-ジメチルホルムアミド 875 mL、及びエタノール 875 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 95. 1 mL、トリフェニルホスフィン 8. 65 g、及び酢酸パラジウム 3. 70 g を加えた後、一酸化炭素雰囲気下、室温にて 5. 5 時間攪拌した。反応溶液に 1 N 塩酸を添加し、ジエチルエーテルにて 6 回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 4 回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 30 : 1 ~ 20 : 1 ~ 10 : 1) にて精製し、(1R, 5R, 6R) -6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 92. 6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.31 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.33 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 2.37-2.51 (m, 1H), 2.65-2.81 (m, 1H), 2.88-3.04 (m, 1H), 3.10 (dd,  $J=$

7.47, 2.64 Hz, 1H), 4.12-4.40(m, 4H), 6.77-6.79(m, 1H).

MS(ESI) (Pos) m/z; 265 (M+Na)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{21} = +158.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1.5)

### 【0078】

(2) アセトニトリル 1.76 L、及び水 680 mL に溶解した (1R, 5R, 6R) -6-フルオロ-2-ビシクロ [3.1.0] ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 92.4 g に 50% N-メチルモルホリン N-オキシド水溶液 160 mL 及び 5% 酸化オスミウム (VIII) 水溶液 121 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に亜硫酸ナトリウムを加え、室温にて 30 分間攪拌した後、セライト濾過を行った。濾液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 ~ 1:1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 95.6 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.31(t, J=7.25 Hz, 6H), 2.03-2.34(m, 3H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.70(d, J=9.23 Hz, 1H), 4.09(s, 1H), 4.18-4.47(m, 5H).

MS(ESI) (Nega) m/z; 275 (M-H)<sup>-</sup>

$[\alpha]_D^{27} = -69.1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1.4)

### 【0079】

(3) 氷冷下、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 95.4 g のジクロロメタン 1.24 L 溶液にトリエチルアミン 106 mL を加え、塩化チオニル 37.6 mL を滴下した後、30 分間攪拌した。反応溶液を水で 2 回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を四塩化炭素 640 mL、アセトニトリル 640 mL 及び水 760 mL に溶解した。この溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム 96.0 g 及び三塩化ルテニウム水和物 655 mg を加え、室温

にて1時間攪拌した。セライト濾過を行った後、濾液を分液し、水層をジエチルエーテルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）にて精製し、（1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR）-1-フルオロ-3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3 $\lambda$ 6-チアシクロプロパ [a] ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル 109gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.33(t, J=7.03 Hz, 3H), 1.34(t, J=7.03 Hz, 3H), 2.52-2.94(m, 4H), 4.23-4.47(m, 4H), 5.40-5.53(m, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 361 (M+Na)<sup>+</sup>

[\mathcal{\alpha}]\_D^{28} = +18.3° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.0)

### 【0080】

(4) N, N-ジメチルホルムアミド1. 10L及び水110mLに溶解した（1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR）-1-フルオロ-3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3 $\lambda$ 6-チアシクロプロパ [a] ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル 109gにアジ化ナトリウム 37.7gを加え、50°Cにて14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテル 6. 48L及び水177mLに溶解した後、20% (V/V) 硫酸 51.6mLを加え、室温にて34時間攪拌した。反応液を分液した後、有機層を飽和食塩水にて2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）にて精製し、（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 88.5gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.33 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.03 Hz, 3H), 2.18-2.61 (m, 5H), 4.21-4.48 (m, 5H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 324 (M+Na)<sup>+</sup>

$[\alpha]_{D}^{22} = -48.7^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1.0)

【0081】

(5) 60%水素化ナトリウム（油性）1. 36 gをヘキサンで2回洗浄後、テトラヒドロフラン46 mLに懸濁させ、テトラヒドロフラン68 mLに溶解した3, 4-ジクロロベンジルアルコール60. 1 gを滴下した。室温にて30分間攪拌後、食塩-氷にて冷却下、トリクロロアセトニトリル34 mLを滴下した。この温度で30分間、氷冷下30分間、水浴下30分間、更に室温にて2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣にペンタン45 mL及びメタノール1. 1 mLを加え、室温にて30分間激しく攪拌した。無機塩を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の3, 4-ジクロロベンジル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート106. 8 gを得た。

【0082】

粗の3, 4-ジクロロベンジル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート2. 03 g及び(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル1. 27 gをクロロホルム5. 4 mL及びシクロヘキサン10. 8 mLに溶解した。氷浴にて冷却後、トリフルオロメタンスルホン酸を187  $\mu$  L加えた。30°Cにて1. 5時間攪拌後、さらにトリフルオロメタンスルホン酸93  $\mu$  Lを加え、1時間攪拌した。無機塩を濾別し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。クロロホルムにて2回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC-200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=15:1）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル771 mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.26-1.39 (m, 6H), 2.24-2.51 (m, 4H), 3.91-4.05 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 4H), 4.42 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J=11.9 Hz, 4H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H).

MS(ESI) (Pos) m/z; 482 (M+Na)<sup>+</sup>

[\alpha] D<sup>24</sup> = -14.5° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.94)

【0083】

(6) テトラヒドロフラン 8.25 mL 及び水 8.2.5 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-3- (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) -6-フルオロービシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエステル 27.5 g に 1M トリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液 6.5.7 mL を加え、室温にて 4 時間攪拌した。ジエチルエーテル 8.25 mL にて希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 ~ 3:2) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) -6-フルオロービシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 23.1 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.24-1.40 (6H, m), 2.02-2.28 (2H, m), 2.51-2.80 (2H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.18-4.34 (4H, m), 4.43 (1H, d, J=12.5 Hz), 4.53 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.10-7.19 (1H, m), 7.36-7.45 (2H, m).

MS(ESI) (Pos) m/z; 456 (M+Na)<sup>+</sup>

[\alpha] D<sup>22</sup> = +11.6° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.50%)

【0084】

(7) テトラヒドロフラン 4.80 mL 及び水 2.40 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) -6-フルオロービシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 22.9 g に 水酸化リチウム水和物 5.53 g を加え、室温にて 3 日間攪拌した。さらに水酸化リチウム水和物 4.43 mg を加え、室温にて 1 日間攪拌した。氷冷下、1N 塩酸 1.69 mL を滴下し、室温にて 14 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、固体をテトラヒドロフラン 2.00 mL および水 1.00 mL で洗浄し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3- (3, 4

ージクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 1.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TMSP); 2.28-2.45 (3H, m), 2.50 (1H, dd,  $J=7.6, 13.4$  Hz), 4.05-4.11 (1H, m), 4.52 (1H, d,  $J=12.1$  Hz), 4.60 (1H, d,  $J=12.1$  Hz), 7.26-7.58 (3H, m).

MS (ESI) (Nega) m/z; 376 (M-H)<sup>-</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -10.0^\circ$  (1N NaOH, c=1.02)

### 【0085】

(参考例2)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

(1) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン 20 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アジド - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 120 mg に、-75°C にてピリジン 4.8  $\mu$ L とジクロロメタン 0.4 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 7.8  $\mu$ L を滴下した後、氷冷下 1.5 時間攪拌した。-75°C にて、ピリジン 2.4  $\mu$ L とジクロロメタン 0.2 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 3.9  $\mu$ L を滴下した後、氷冷下 2.5 分間攪拌した。エーテル 10 mL を加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アジド - 6 - フルオロ - 3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 166 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.35 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.38 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.62-2.86 (m, 2H), 4.31 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.27-4.55 (m, 2H), 4.94-5.10 (m, 1H).

MS (FAB) (Pos) m/z; 434 (M+H)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{26} = -31.2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.4)

【0086】

(2) N, N-ジメチルホルムアミド 6. 9 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-6-フルオロー-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 701 mg に亜硝酸カリウム 688 mg, 18-クラウン-6 エーテル 428 mg を加えた後、窒素雰囲気下、室温にて 1. 5 日攪拌後、更に 45°C にて 3. 5 日攪拌した。水を添加後、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ワコウゲル C 200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) -2-アジド-6-フルオロー-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2、6-ジエチルエステル 388 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.16 (dd, J=2.9 Hz, 14.9 Hz, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.44 (dd, J=3.1 Hz, 8.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, J=12.3 Hz, 16.0 Hz, 1H), 2.80-2.99 (m, 1H), 4.29 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.48-4.64 (m, 1H).

MS(ESI) (Pos) m/z; 324 (M+Na)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{25} = +6.4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1.0)

【0087】

(3) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン 6. 1 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) -2-アジド-6-フルオロー-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 364 mg 及びピリジン 0. 21 mL に、-77°C~-69°C にてジクロロメタン 1. 2 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0. 36 mL を滴下した。-77°C にて 30 分間攪拌した後、氷冷下 30 分間攪拌した。ジエチルエーテル 30 mL を加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ワコウゲル C 200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 5 :

1) にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 4.87 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.36 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.39 (t,  $J=7.47$  Hz, 3H), 2.26-2.63 (m, 3H), 2.91-3.10 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 4H), 5.57 (d d,  $J=9.01$ , 2.86 Hz, 1H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 456 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{26} = -41.4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=1.1$ )

### 【0088】

(4) 窒素雰囲気下、エタノール 1.8 mL に溶解したナトリウム 3.08 mg に、室温にて、3, 4-ジクロロベンジルメルカプタン 2.59 g を加え、5 分間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣にジメチルスルホキシド 6.4 mL を加え、室温にてジメチルスルホキシド 6.4 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.23 g 加え、10 分間攪拌した。ジエチルエーテル 25.0 mL を加え、上層と下層を分離した。下層をジエチルエーテルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、冷却した 1 規定塩酸及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.35 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.34 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.38 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 2.20-2.49 (m, 4H), 2.99-3.13 (m, 1H), 3.68 (d,  $J=13.62$  Hz, 1H), 3.84 (d,  $J=13.62$  Hz, 1H), 4.22-4.51 (m, 4H), 7.16 (dd,  $J=8.13$ , 1.98 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 498 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{24} = +129.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.5)

【0089】

(5) テトラヒドロフラン100mL、及び水10mLに溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アジド-3- (3, 4-ジクロロベンジルスルファン) -6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル3. 35gに1Mトリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液7. 7mLを加え、室温にて1時間攪拌した。ジエチルエーテル200mLにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mLを加えた後、室温で1.5時間攪拌した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、シリカゲル [ワコウゲルC 200] を加えた。減圧下濃縮し、室温で18時間放置した後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル:ワコウゲルC 200、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=2:1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルスルファン) -6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル2. 78gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.24-2.40 (m, 3H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.73 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.21-4.37 (m, 4H), 7.15 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.2 Hz, 1H).

MS(ESI) (Pos) m/z; 472 (M+Na)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{26} = +94.4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.25)

【0090】

(6) テトラヒドロフラン0. 8mL、及び水0. 4mLに溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルスルファン) -6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル41mgに水酸化リチウム水和物12mgを加え、室温にて5. 5日間攪拌した。氷浴中、1規定塩酸を用いpH=3に調整した。水30mLを加え、室温にて1時間攪拌した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X

8 Resin (H型)、展開溶媒：水、40%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液)にて精製し、得られた固体をさらにテトラヒドロフランで洗浄し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸2.6mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, TMSP)； 2.17-2.48 (m, 4H), 3.04-3.13 (m, 1H), 3.80 (d, J=14.9 Hz, 1H), 3.85 (d, J=14.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 392 (M-H)<sup>-</sup>

[\alpha]<sub>D</sub><sup>30</sup> = +47.5° (1N NaOH, c=0.41)

### 【0091】

(参考例3)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) ドライアイス-アセトン浴中、ジクロロメタン1.46mLに溶解した(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル7.3mgに、3-クロロ過安息香酸3.2mgを加え、1時間攪拌した。氷浴中、3.5時間攪拌した後、室温にて11時間攪拌した。ドライアイス-アセトン浴中、更に3-クロロ過安息香酸1.5mgを加え、1時間攪拌した後、氷浴中、4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1~2:1)にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル6.3mg、及び(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスル

ニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.2 mg を得た。

### 【0092】

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル：

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.36 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.38 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 2.33 (dd,  $J=14.06, 8.35$  Hz, 1H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.80-2.97 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 1H), 3.79 (d,  $J=13.19$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J=13.19$  Hz, 1H), 4.25-4.43 (m, 4H), 7.17 (dd,  $J=8.35, 2.20$  Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 514 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{28} = +36.0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.5$ )

### 【0093】

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルfonyl) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル：

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.36 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.39 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 2.33-2.58 (m, 3H), 2.86-3.05 (m, 1H), 3.53 (dd,  $J=11.21, 8.13$  Hz, 1H), 4.24-4.46 (m, 6H), 7.28 (dd,  $J=8.35, 2.20$  Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 530 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{29} = +7.9^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.7$ )

### 【0094】

(2) 参照例2の(5)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 6.1 mg より、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ

ン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 4.1 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.30-2.43 (m, 3H), 2.78-3.12 (m, 2H), 3.80 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.19-4.36 (m, 5H), 7.17 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.2 Hz, 1H).

MS(ESI) (Pos) m/z; 488 (M+Na)<sup>+</sup>

[\alpha]\_D<sup>29</sup> = +59.1° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.32)

### 【0095】

(3) 参考例2の(6)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.8 mg より、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 1.7 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, TMSP); 2.16-2.29 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 4.05 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.26 (d, J=13.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1H).

MS(ESI) (Neg) m/z; 408 (M-H)<sup>-</sup>

[\alpha]\_D<sup>25</sup> = +79.7° (1N NaOH, c=0.30)

### 【0096】

(参考例4)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

参考例2の(5)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.90 mg から (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-

2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.69 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.34 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.36 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.28-2.42 (m, 3H), 2.83-3.01 (m, 1H), 3.41-3.53 (m, 1H), 4.23-4.37 (m, 6H), 7.28 (dd,  $J=8.4$ , 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 482 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{29} = +24.0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.86$ )

### 【0097】

(2) (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.08 mgを60%硫酸 (W/V%) 1.08 mL中、130°Cにて3日間攪拌した。反応溶液を氷冷し、5規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。室温にて1時間攪拌した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒：水、30%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 7.6 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TMSP); 2.33-2.45 (m, 3H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.98 (dd,  $J=10.1$ , 9.48 Hz, 1H), 4.55 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H).

MS(ESI) (Neg)  $m/z$ ; 424 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>

$[\alpha]_D^{28} = -5.1^\circ$  (1N NaOH,  $c=0.72$ )

### 【0098】

(参考例5)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) テトラヒドロフラン 7.0 mL、及び水 0.7 mL に溶解した (1R, 2

R, 3S, 5R, 6R) -2-アジド-6-フルオロー-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 245 mg に 1M トリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液 0. 89 mL を加え、室温にて 12 時間攪拌した。ジエチルエーテル 14 mL にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。分液後、水層をクロロホルムにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: クロロホルム-エタノール = 50 : 1) にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-アミノ-6-フルオロー-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 163 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.32 (t, J=7.25 Hz, 6H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.41 (dd, J=8.13, 3.30 Hz, 1H), 2.71-2.91 (m, 1H), 4.10-4.41 (m, 5H).

MS(ESI) (Pos) m/z; 276 (M+H)<sup>+</sup>

[\alpha]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2.8° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.5)

### 【0099】

(2) テトラヒドロフラン 0. 8 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-アミノ-6-フルオロー-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 160 mg に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 0. 8 mL、及びジ-t-ブチルジカルボネート 152 mg を加えた後、室温にて 4 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロー-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 214 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.29 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.30 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.20-2.48 (m, 3H), 2.77-2.98 (m, 2H), 4.07-4.48 (m

, 4H), 5.57 (s, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 398 (M+Na)<sup>+</sup>

[ $\alpha$ ]D<sup>22</sup> = -14.0° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.9)

### 【0100】

(3) 参考例2の(1)と同様にして(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロー - 3 - ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.47 g より、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロー - 3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.65 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.25-1.41 (m, 6H), 1.44 (s, 9H) 2.13-2.26 (m, 1H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.97-3.20 (m, 1H), 4.14-4.47 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 5.99 (d, J=8.35 Hz, 1H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 506 (M-H)<sup>-</sup>

[ $\alpha$ ]D<sup>28</sup> = +79.8° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.5)

### 【0101】

(4) N, N - ジメチルホルムアミド 1.3 mL に溶解した(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロー - 3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.63 g にアジ化ナトリウム 313 mg を加えた後、室温にて1時間、35°Cにて20時間攪拌した。更に、アジ化ナトリウム 104 mg を加えた後、35°Cにて18時間攪拌した。ジエチルエーテル 50 mL にて希釈した後、水で2回、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:ワコウゲル C200、展開溶媒:ヘキサン - 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 3 - アジド - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 775 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.29 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.21-2.56 (m, 3H), 2.92 (dd, J=7.69, 2.42 Hz, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.17-4.41 (m, 4H), 5.01 (s, 1H).

MS(ESI) (Pos) m/z; 423(M+Na)

[\alpha]\_D<sup>26</sup> = +0.79° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.4)

### 【0102】

(5) 参考例5の(1)と同様にして (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -3-アジド-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 725 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -3-アミノ-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 553 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.30 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.06-2.27 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 1H), 3.28-3.47 (m, 1H), 4.17-4.41 (m, 4H), 5.05 (s, 1H).

MS(ESI) (Pos) m/z; 397 (M+Na)<sup>+</sup>

[\alpha]\_D<sup>27</sup> = -14.2° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.4)

### 【0103】

(6) 氷冷下、クロロホルム 0.88 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -3-アミノ-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 175 mg に、ピリジン 4.2 μL 及び 3, 4-ジクロロベンジルプロミド 123 mg を加えた後、室温にて 3 日間攪拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムにて 5 回抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : ワコウゲル C 200、展開溶媒 : クロロホルム-エタノール = 100 : 1 ~ 50 : 1、引き続き、ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2

, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 9.8 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.23-1.34 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.03-2.26 (m, 2H), 2.43 (dd, J=12.97, 7.25 Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.02-3.15 (m, 1H), 3.71 (d, J=13.19 Hz, 1H), 3.80 (d, J=13.19 Hz, 1H), 4.12-4.39 (m, 4H), 4.82 (s, 1H), 7.11 (dd, J=8.13, 1.98 Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 2H).

MS(ESI) (Nega) m/z; 531 (M-H)<sup>-</sup>

[\alpha]D<sup>27</sup> = -15.1° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.5)

#### 【0104】

(7) 氷冷下、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 2.8 mg に、4規定塩化水素/酢酸エチル溶液 2.8 mL を加え、6時間攪拌した後、室温にて18時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した後、分液を行った。水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 2.1 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, J=6.2 Hz, 3H), 2.03-2.28 (m, 3H), 2.35-2.51 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.16-4.40 (m, 4H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H).

MS(ESI) (Pos) m/z, 433 (M+H)<sup>+</sup>

[\alpha]D<sup>24</sup> = -8.4° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.56)

#### 【0105】

(8) 参考例2の(6)と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 2.8 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロ

ベンジルアミノ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 1.7 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, TMSP); 2.31-2.77 (m, 4H), 3.59-3.74 (m, 1H), 4.06 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.15 (m, J=13.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.77 Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H).

MS(ESI)(Nega) 375 (M-H)-

[\alpha]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -14.6° (1N NaOH, c=0.29)

### 【0106】

(参考例 6)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

(1) N, N - ジメチルホルムアミド 1.36 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルアミノ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.36 mg に炭酸カリウム 7.1 mg 及び、ヨウ化メチル 6.4 μL を加え、室温にて 3 日間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.26 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.28 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.29 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 2.16-2.58 (m, 3H), 2.80-3.07 (m, 2H), 3.29 (d, J=13.62 Hz, 1H), 3.78 (d, J=13.62 Hz, 1H), 4.05-4.43 (m, 4H), 4.86 (s, 1H), 7.08 (dd, J=8.35, 1.76 Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 547 (M+H)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{25} = -51.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.5)

### 【0107】

(2) 参考例5の(7)と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 124 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 96 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03-2.21 (m, 1H), 2.23-2.60 (m, 3H), 2.68-2.84 (m, 1H), 3.22 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.18-4.32 (m, 4H), 7.07 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 447 (M+H)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{23} = -24.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.84)

### 【0108】

(3) 参考例2の(6)と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - [(3, 4 - ジクロロベンジル) - メチル - アミノ] - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 94 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 62 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, TMSP); 2.31-2.41 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.73-2.82 (m, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 4.01 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J=13.4 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.61-7.69 (m, 2H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 389 (M-H)<sup>-</sup>

$[\alpha]_D^{24} = -35.2^\circ$  (1N NaOH, c=0.51)

### 【0109】

(参考例7)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンズイルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) クロロホルム0.17mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-3-アミノ-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル17mgに、ピリジン7.3μL、及び3,4-ジクロロベンズイル クロリド14mgを加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：クロロホルム-エタノール=100:1)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3, 4-ジクロロベンズイルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル21mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.19 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.25 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.21-2.64 (m, 3H), 2.82-2.91 (m, 1H), 4.07-4.37 (m, 4H), 4.58-4.75 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.39-6.50 (m, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 545 (M-H)<sup>-</sup>

[\alpha]D<sup>23</sup> = +12.1° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.9)

【0110】

(2) 参考例5の(7)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3, 4-ジクロロベンズイルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル107mgより(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンズイルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル85mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.30 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.09-2.43 (m, 3H), 2.53-2.38 (m, 1H), 4.19-4.38 (m, 4H), 4.52-4.71

(m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 469 (M+Na)+

$[\alpha]_D^{27} = +8.3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.93)

### 【0111】

(3) 参考例2の(6)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル4.8mgより、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸2.4mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, TMSP); 2.33-2.42 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 4.46-4.55 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.87-7.90 (m, 1H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 389 (M-H)-

$[\alpha]_D^{28} = +6.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.34)

### 【0112】

(参考例8)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) ピリジン3.7mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ペンジルエステル 6-エチルエステル202mgに塩化3, 4-ジクロロベンゾイル234mgを加え、窒素雰囲気下、室温で28時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル100mLを加え、この酢酸エチル溶液を飽和硫酸銅水溶液および水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=10:1)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-

ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 298mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1.35 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.35-2.55 (m, 3H), 2.77-2.87 (m, 1H), 4.31 (q, J=7.3 Hz, 2H), 5.24-5.46 (m, 3H), 7.28-7.60 (m, 6H), 7.90-8.20 (m, 2H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 558 (M+Na)<sup>+</sup>

### 【0113】

(2) 参考例2の(5)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 298mgより(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 218mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.33 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.25-2.80 (m, 4H), 4.28 (q, J=7.3 Hz, 2H), 5.05-5.13 (m, 1H), 5.16 (d, J=12.3 Hz, 1H), 5.31 (d, J=12.3 Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4, 2.20 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.2 Hz, 1H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 532 (M+Na)<sup>+</sup>

[\alpha]D<sup>22</sup> = +31.8° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.55)

### 【0114】

(3) エタノール 10mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-ジエチルエステル 218mgに、5%パラジウム炭素 15mgを加え水素雰囲気下、室温で50分間攪拌した。セライトを用いてパラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、得られた固体をテトラヒドロフラン 2mLと水 1mLの混合溶媒に溶解した。この溶液に、氷冷下、水酸化リチウム 1水和物 10mgを加え30分間攪拌した。氷冷下、1規定塩酸 0.5mLを加え、水で 50mLに希釈した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒:水、

40%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸25mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, TMSP); 2.40-2.45 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 5.28-5.36 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

MS(ESI) (Nega) m/z; 390 (M-H)-

[\alpha]<sub>D</sub><sup>28</sup> = +9.2° (MeOH, c=0.23)

### 【0115】

(実施例1)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-メチルエステル 塩酸塩の合成

メタノール8mLに懸濁させた(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸800mgに、氷冷下、塩化チオニル0.65mLを加えた後、50℃で4時間攪拌した。3時間室温で攪拌した後、メタノールを減圧下留去した。残渣にヘキサン20mLを加え2時間攪拌した後、固体をろ取した。この固体をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-メチルエステル 塩酸塩820mgを得た。

### 【0116】

(実施例2)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-ペンチルエステルの合成

ペンタノール4mLに懸濁させた(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミ

ノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸300mgに、氷冷下、塩化チオニル225μLを加えた後、50℃で3時間攪拌した。放冷後、反応溶液を約1mL程度まで減圧下濃縮し、ヘキサンを200mLを加え12時間攪拌した。析出した固体をろ取し、逆相カラムクロマトグラフィー(ワコーベル50C18(和光純薬))：展開溶媒 水～50%アセトニトリル水溶液)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-ペンチルエステル188mgを得た。

### 【0117】

(実施例3)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエトキシカルボニルメチルエステルの合成

テトラヒドロフラン0.8mL及び水0.4mLの混合溶媒に懸濁した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸36mgに、室温にて水酸化リチウム水和物4.4mgを加え、10分間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣にN、N-ジメチルホルムアミド0.36mL及びブロモ酢酸エチル21μLを加え、室温にて2時間、50℃にて2時間、及び90℃にて4時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(シリカゲル60F254(メルク製)、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1:1)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエトキシカルボニルメチルエステル12mgを得た。

### 【0118】

(実施例4)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(2-アジドエチル)エステルの合成

N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 mLと水 0.02 mLの混合溶媒に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(2-ヨードエチル)エステル 18 mg に、室温にてアジ化ナトリウム 6 mg を加え、60°C にて 12 時間攪拌した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、逆相カラムクロマトグラフィー (ワコーベル 50C18 : 展開溶媒 水 ~ 70% アセトニトリル水溶液) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(2-アジドエチル)エステル 7 mg を得た。

### 【0119】

(実施例 5)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(2-アミノエチル)エステルの合成

テトラヒドロフラン 0.15 mL と水 0.02 mL の混合溶媒に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(2-アジドエチル)エステル 6 mg に、室温にて 1M トリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液 20 μL を加え、13 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、逆相カラムクロマトグラフィー (ワコーベル 50C18 (和光純薬) : 展開溶媒 水 ~ 50% アセトニトリル水溶液) にて精製して得られた固体をさらにテトラヒドロフランで洗浄し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(2-アミノエチル)エステル 2 mg を得た。

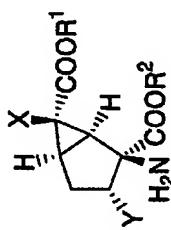
## 【0120】

以下、実施例1、2、3、4及び5に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造及び物性データを表1に示す。

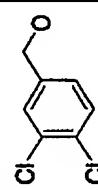
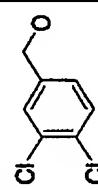
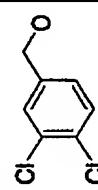
## 【0121】

【表1】

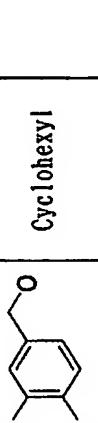
化合物番号	X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR (TMS)	MS	実施例
1 *1	F	Cl Cl	Me	H	(200 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.37 - 2.63 (m, 4 H) 3.81 (s, 3 H) 4.03 - 4.18 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 7.26 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 390 (M-H) <sup>-</sup>	1
2 *1	F	Cl Cl	n-Pr	H	(200 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.96 (t, J=6.8 Hz, 3 H) 1.69 (sextet, J=6.8 Hz, 2 H) 2.37 - 2.65 (m, 4 H) 4.02 - 4.12 (m, 1 H) 4.17 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 4.51 (d, J=11.9 Hz, 1 H) 4.59 (d, J=11.9 Hz, 1 H) 7.27 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 418 (M-H) <sup>-</sup>	1



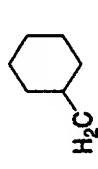
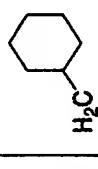
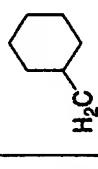
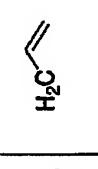
【表2】表1の続き

3*1	F		<i>i-Pr</i>	H	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 1.28 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 6H) 2.38 - 2.44 (m, 2H) 2.54 - 2.62 (m, 2H) 4.07 - 4.12 (m, 1H) 4.53 (d, <i>J</i> =11.6 Hz) 4.57 (d, <i>J</i> =11.6 Hz) 5.07 - 5.12 (m, 1H) 7.26 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.6 Hz, 1H) 7.48 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H) 7.52 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H)	ESI (Nega) 418 (M-H) <sup>-</sup>	1
4*1	F		n-Bu	H	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.95 (l, <i>J</i> =7.9 Hz, 3H) 1.40 (sextet, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H) 1.65 (quintet, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H) 2.38 - 2.44 (m, 2H) 2.53 - 2.62 (m, 2H) 4.06 - 4.10 (m, 1H) 4.22 (l, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H) 4.52 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H) 4.58 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H) 7.26 (dd, <i>J</i> =1.8, 7.9 Hz, 1H) 7.47 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H) 7.53 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H).	ESI (Nega) 432 (M-H) <sup>-</sup>	1
5*1	F		<i>i-Pr</i>	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.95 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6H) 1.90 - 2.03 (m, 1H) 2.35 - 2.66 (m, 4H) 4.00 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 2H) 4.03 - 4.20 (m, 1H) 4.52 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H) 4.58 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H) 7.26 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.9 Hz, 1H) 7.47 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H) 7.53 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H)	ESI (Nega) 432 (M-H) <sup>-</sup>	2

【表3】表1の続き

6	F	 n-Pentyl	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.88 - 0.96 (m, 3 H) 1.29 - 1.45 (m, 4 H) 1.63 - 1.72 (m, 2 H) 2.33 - 2.64 (m, 4 H) 3.99 - 4.06 (m, 1 H) 4.20 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2 H) 4.48 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1 H) 4.60 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i> =8.2, 2.0 Hz, 1 H) 7.46 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 7.55 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 446 (M-H) <sup>-</sup>	2
7	F	 n-Decyl	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.87 - 0.92 (m, 3 H) 1.23 - 1.41 (m, 14 H) 1.60 - 1.71 (m, 2 H) 2.31 - 2.65 (m, 4 H) 3.97 - 4.07 (m, 1 H) 4.19 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2 H) 4.47 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1 H) 4.59 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1 H) 7.28 (dd, <i>J</i> =8.0, 2.3 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H) 7.54 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 516 (M-H) <sup>-</sup>	2
8 <sup>*1</sup>	F	 Cyclohexyl	H	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 1.29 - 1.59 (m, 6 H) 1.71 - 1.76 (m, 2 H) 1.85 - 1.90 (m, 2 H) 2.39 - 2.45 (m, 2 H) 2.55 - 2.63 (m, 2 H) 4.08 - 4.12 (m, 1 H) 4.53 (d, <i>J</i> =12.2 Hz, 1 H) 4.57 (d, <i>J</i> =12.2 Hz, 1 H) 7.26 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.6 Hz, 1 H) 7.48 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H) 7.52 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 472 (M-H) <sup>-</sup>	1

【表4】表1の続

9*1	F	 <chem>CC1CCCCC1c2ccc(Cl)cc(Cl)c2</chem>	H	$(500 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) 0.97 - 1.05 \text{ (m, 2 H)}$ $1.16 - 1.33 \text{ (m, 3 H)}$ $1.63 - 1.77 \text{ (m, 6 H)}$ $2.40 - 2.46 \text{ (m, 2 H)}$ $2.58 - 2.60 \text{ (m, 2 H)}$ $4.03 \text{ (d, } J=6.7 \text{ Hz, 2 H)}$ $4.09 - 4.13 \text{ (m, 1H)}$ $4.54 \text{ (d, } J=11.6 \text{ Hz, 1 H)}$ $4.58 \text{ (d, } J=11.6 \text{ Hz, 1 H)}$ $7.26 \text{ (dd, } J=1.8, 8.6 \text{ Hz, 1 H)}$ $7.48 \text{ (d, } J=8.6 \text{ Hz, 1 H)}$ $7.52 \text{ (d, } J=1.8 \text{ Hz, 1 H)}$	$\text{ESI (Nega)}$ $472 \text{ (M-H)}^-$	1
1 0	F	 <chem>CC1=CC=CC=C1c2ccc(Cl)cc(Cl)c2</chem>	H	$(300 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) 2.30 - 2.61 \text{ (m, 4 H)}$ $3.95 - 4.05 \text{ (m, 1 H)}$ $4.46 \text{ (d, } J=11.8 \text{ Hz, 1 H)}$ $4.58 \text{ (d, } J=11.8 \text{ Hz, 1 H)}$ $5.23 \text{ (s, 2 H)}$ $7.28 \text{ (dd, } J=8.2, 1.9 \text{ Hz, 1 H)}$ $7.33 - 7.41 \text{ (m, 5 H)}$ $7.45 \text{ (d, } J=8.2 \text{ Hz, 1 H)}$ $7.53 \text{ (d, } J=1.9 \text{ Hz, 1 H)}$	$\text{ESI (Nega)}$ $466 \text{ (M-H)}^-$	2
1 1	F	 <chem>CC1=CC=CC=C1c2ccc(Cl)cc(Cl)c2</chem>	 <chem>CC1CCCCC1</chem>	$(300 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) 2.26 - 2.66 \text{ (m, 4 H)}$ $3.99 - 4.08 \text{ (m, 1 H)}$ $4.47 \text{ (d, } J=11.8 \text{ Hz, 1 H)}$ $4.59 \text{ (d, } J=11.8 \text{ Hz, 1 H)}$ $4.69 \text{ (d, } J=5.7 \text{ Hz, 2 H)}$ $5.22 - 5.41 \text{ (m, 2 H)}$ $5.87 - 6.03 \text{ (m, 1 H)}$ $7.28 \text{ (dd, } J=8.2, 1.7 \text{ Hz, 1 H)}$ $7.45 \text{ (d, } J=8.2 \text{ Hz, 1 H)}$ $7.54 \text{ (d, } J=1.7 \text{ Hz, 1 H)}$	$\text{ESI (Nega)}$ $416 \text{ (M-H)}^-$	2

【表5】表1の続

1.2	F	<chem>Clc1ccc(OCC)c(Cl)c1</chem>	H <sub>2</sub> C≡H	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.33 - 2.68 (m, 4 H, 2.99 - 3.05 (m, 1 H) 3.97 - 4.10 (m, 1 H) 4.48 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1 H) 4.60 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.42 - 7.58 (m, 2 H)	ESI (Nega) 414 (M-H) <sup>-</sup>	2
1.3	F	<chem>Clc1ccc(OCC)c(Cl)c1</chem>	H <sub>2</sub> C-Cl	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.36 - 2.68 (m, 4 H, 3.75 - 3.81 (m, 2 H) 3.99 - 4.08 (m, 1 H) 4.41 - 4.50 (m, 3 H) 4.61 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i> =8.2, 2.0 Hz, 1 H) 7.46 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 7.55 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 438 (M-H) <sup>-</sup>	2
1.4	F	<chem>Clc1ccc(OCC)c(Cl)c1</chem>	H <sub>2</sub> C-Br	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.36 - 2.96 (m, 4 H) 3.62 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 4.48 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 1 H) 4.50 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2 H) 4.60 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.43 - 7.57 (m, 2 H)	ESI (Nega) 482 (M-H) <sup>-</sup>	2
1.5	F	<chem>Clc1ccc(OCC)c(Cl)c1</chem>	H <sub>2</sub> C-I	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.41 - 2.67 (m, 4 H) 3.40 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2 H) 4.00 - 4.09 (m, 1 H) 4.40 - 4.63 (m, 4 H) 7.30 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.8 Hz, 1 H) 7.47 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H) 7.56 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H)	ESI (Pos) 532 (M+H) <sup>+</sup>	2

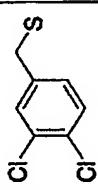
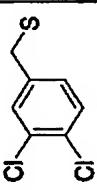
【表6】表1の続き

16	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>H2C&lt;OH</chem>	<chem>H</chem>	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.36 - 2.66 (m, 4 H) 3.71 - 3.78 (m, 2 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 4.22 - 4.28 (m, 2 H) 4.48 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1 H) 4.59 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1 H) 7.28 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.9 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H) 7.54 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 420 (M-H) <sup>-</sup>	2
17	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC(=O)OEt</chem>	<chem>CC(=O)OEt</chem>	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 1.29 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 6 H) 2.25 - 2.61 (m, 4 H) 3.75 - 3.91 (m, 1 H) 4.23 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 4 H) 4.43 - 4.87 (m, 6 H) 7.08 (dd, <i>J</i> =7.9, 2.2 Hz, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 2 H)	ESI (Pos) 572 (M+Na) <sup>+</sup>	3
18	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>H2C&lt;N3</chem>	<chem>H</chem>	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.19 - 2.63 (m, 4 H) 3.48 - 3.61 (m, 2 H) 3.80 - 3.98 (m, 1 H) 4.28 - 4.37 (m, 2 H) 4.48 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 1 H) 4.66 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 7.41 - 7.48 (m, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H)	ESI (Nega) 445 (M-H) <sup>-</sup>	4
19	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>H2C&lt;NH2</chem>	<chem>H</chem>	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.12 - 2.65 (m, 4 H) 3.34 - 3.45 (m, 2 H) 3.57 - 3.69 (m, 2 H) 3.81 - 3.96 (m, 1 H) 4.49 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1 H) 4.65 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 1 H)	ESI (Nega) 419 (M-H) <sup>-</sup>	5

【表7】表1の続き

2.0	H	<chem>Clc1ccc(OCC)cc1</chem>	Et	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 1.24 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3 H) 1.97 – 2.01 (m, 1 H) 2.15 – 2.51 (m, 4 H) 3.76 – 3.80 (m, 1 H) 4.13 (q, <i>J</i> =7.20 Hz, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 7.24 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.9 Hz, 1 H) 7.48 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 7.51 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1 H).	ESI (Nega) 386 (M-H) <sup>-</sup>	2
2.1	F	<chem>Clc1ccc(SCC)cc1</chem>	<i>i</i> -Pr	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 1.26 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6 H) 2.21 – 2.38 (m, 3 H) 2.50 – 2.63 (m, 1 H) 2.99 – 3.11 (m, 1 H) 3.76 (d, <i>J</i> =12.9 Hz, 1 H) 3.81 (d, <i>J</i> =12.9 Hz, 1 H) 5.00 – 5.13 (m, 1 H) 7.24 – 7.32 (m, 1 H) 7.42 – 7.56 (m, 2 H)	ESI (Pos) 458 (M+Na) <sup>+</sup>	2
2.2	F	<chem>Clc1ccc(SCC)cc1</chem>	<i>i</i> -Bu	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.94 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6 H) 1.86 – 1.99 (m, 1 H) 2.23 – 2.62 (m, 4 H) 2.99 – 3.08 (m, 1 H) 3.76 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 1 H) 3.81 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 1 H) 3.96 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2 H) 7.27 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.9 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H) 7.52 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H)	ESI (Pos) 472 (M+Na) <sup>+</sup>	2

【表8】表1の続き

2 3	F	 n-decyl	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.89 - 0.98 (m, 3 H) 1.21 - 1.45 (m, 14 H) 1.56 - 1.74 (m, 2 H) 2.19 - 2.42 (m, 3 H) 2.47 - 2.68 (m, 1 H) 2.95 - 3.13 (m, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 2 H) 4.17 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 2 H) 7.21 - 7.34 (m, 1 H) 7.42 - 7.56 (m, 2 H)	ESI (Pos) 556 (M+Na) <sup>+</sup>	2
2 4	F	 Benzyl	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.19 - 2.43 (m, 3 H) 2.47 - 2.63 (m, 1 H) 2.96 - 3.12 (m, 1 H) 3.75 (d, <i>J</i> =13.2 Hz, 1 H) 3.81 (d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 7.23 - 7.54 (m, 8 H)	ESI (Nega) 482 (M-H) <sup>-</sup>	2

\* 1 塩酸塩

## 【0122】

(試験例1) ラットの血漿中濃度による生体内暴露量の測定

生体内暴露量は、例えば、本発明化合物1及び式[IV]中、Xがフッ素原子、Yが3, 4-ジクロロベンジルオキシ基である本発明化合物1の親化合物のラットにおける経口投与後の本発明化合物1の親化合物の血漿中濃度を下記の通り測定し、比較し、検討した。

## 【0123】

日本チャールス・リバー社より入手した7週令のラット(240-280g、オス、系統CD(SD)IGS)を2日以上馴化し使用した。化合物1を10% HP- $\beta$ -CD含有の0.03規定塩酸に溶解し2mg/mLの濃度とし、10mg/kgを経口投与した。2時間後、尾静脈から採血管(EDTA入り)を用いて採血後、直ちに遠心(10000×g、4℃、10分間)し血漿を採取し血漿サンプルとした。血漿サンプルは、-80℃以下で冷凍保存した。氷冷の条件で融解した血漿サンプルに内標準物質のメタノール溶液を添加し、除タンパク後、遠心(10000×g、4℃、10分間)し、上清中の本発明化合物1の親化合物の濃度をLC/MS/MSによって測定した。

## 【0124】

下表に示す通り、本発明化合物1の投与によって、本発明化合物1の親化合物の血漿中濃度は飛躍的に上昇し、生体内暴露量が増加した。

## 【0125】

【表9】本発明化合物1と本発明化合物1の親化合物の血漿中濃度の比較

化合物 (10mg/kg p.o.)	本発明化合物1の親化合物の血漿中濃度 ng/mL
本発明化合物1の親化合物*1	178
本発明化合物1*2	8162

\* 1 本発明化合物1の親化合物：(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

\* 2 本発明化合物1：(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-メチルエステル

### 【0126】

#### 【発明の効果】

本発明すなわちメタボトロピックグルタミン酸受容体の拮抗薬のプロドラッグ化により、親化合物の生体内暴露量を飛躍的に増加させることができるようになった。

### 【0127】

従って、統合失調症、不安およびその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学障害の治療および予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療および予防、鎮痙、鎮痛、鎮吐等に、使用の容易性及び薬効の点からみて好ましいと思われる経口投与で有効な医薬品の提供が可能となった。

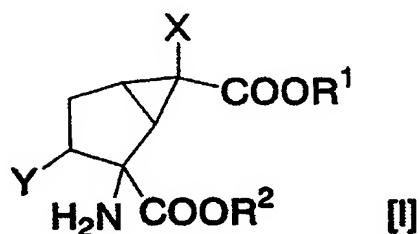
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、経口活性の高いグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供すること。

【解決手段】 下記式 [I]

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基、アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、又は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の何れか一方が水素原子のとき、他方がC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基、アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基を示す。Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、-OCH<sub>3</sub>R<sup>4</sup>、-SR<sup>3</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>、-SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-N(CH<sub>3</sub>R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-NHCO<sub>R</sub><sup>3</sup>、又は-OCOR<sup>5</sup>を示す（式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、水素原子

、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。R<sup>5</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。)。]で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-181930
受付番号	50301061307
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0092
作成日	平成15年 6月27日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成15年 6月26日

次頁無

特願 2003-181930

出願人履歴情報

識別番号 [000002819]

1. 変更年月日 1990年 8月22日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都豊島区高田3丁目24番1号  
氏名 大正製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**